

La dieta és la principal via d'exposició a mercuri (Hg) per a la majoria de la població. Les principals formes de Hg en els aliments són el metilmercuri (MeHg) i el Hg inorgànic divalent [Hg(II)]. Encara que l'intestí és la principal porta d'entrada del tòxic a la circulació sistèmica, els estudis sobre la seua toxicitat a nivell intestinal són escassos. L'objectiu de la present tesi ha sigut avaluar la toxicitat i els mecanismes d'acció del Hg(II) i el MeHg a nivell intestinal. Addicionalment, s'ha assajat l'eficàcia de soques de bacteris àcid-làctics (BAL) com a estratègia de reducció d'aquesta toxicitat.

Per als estudis *in vitro* s'ha desenvolupat un model cel·lular en el qual s'han combinat enteròcits, cèl·lules mucosecretores i macròfags en un sistema bicameral. Les cèl·lules s'han exposat des de l'inici a Hg(II) i MeHg (0.1-1 mg/L) durant 10 dies. Les dades han evidenciat que totes dues espècies generen un augment de la resposta inflamatòria, incrementant l'alliberament de la citocina IL-8 i IL-1 β , i una resposta pro-oxidant, amb un augment de les espècies reactives d'oxigen/nitrogen (ROS/RNS) i una sobreexpressió de proteïnes d'estrès (HSP70, HSP90 i MT2A). Aquesta resposta ha sigut més notable en macròfags, indicant que possiblement són les cèl·lules immunitàries les que governen la resposta al tòxic. La situació d'estrès va acompanyada d'una alteració de l'expressió de la proteïna de les unions estretes ZO-1 i una modificació de la morfologia de la monocapa. A més, l'exposició, principalment a MeHg, genera un augment de la secreció de mucus i una sobreexpressió de la seua principal mucina. Els mecanismes d'aquesta hipersecreció podrien estar relacionats amb la ruta IL4/IL13/STAT6. Tots aquests efectes sobre la monocapa epitelial comporten un augment de la permeabilitat i una reducció de la capacitat de regeneració.

En els assajos *in vivo* s'han exposat ratolins BALB/c a Hg(II) i MeHg (1-10 mg/L) durant 4 mesos a través de l'aigua de beguda. Les dades obtingudes han confirmat l'observat *in vitro*. L'exposició a totes dues espècies (especialment a 5 i 10 mg/L) induïx un procés inflamatori en el còlon, amb un augment de les citocines TNF- α i IL1- β i la presència d'infiltrats de neutròfils. Paral·lelament, l'exposició genera estrès oxidatiu amb un increment de les ROS/RNS i els peròxids lipídics. S'ha confirmat *in vivo* la participació en aquesta resposta d'algunes rutes apuntades *in vitro*, en concret p38 MAPK i JNK. A més, també s'evidencien alteracions en l'expressió de proteïnes de les unions i de la mucina MUC2 en el còlon, acompanyada d'una hiperplàsia de les cèl·lules mucosecretores, especialment en els tractaments amb MeHg. En aquests animals hi ha, a més, un augment de l'expressió d'IL13 i IL4, la qual cosa apunta a la participació de la ruta IL4/IL13/STAT6, tal com indicaven els assajos *in vitro*. A més, aquests assajos *in vivo* mostren un efecte de les espècies de Hg sobre el metabolisme de la microbiota intestinal, amb una reducció dels continguts luminals dels àcids grassos de cadena curta (SCFA), encara que els canvis en la composició de microbiota intestinal son mínims. Finalment, els animals tractats presenten un augment de la permeabilitat. Totes les dades obtingudes *in vitro* i *in vivo* posen de manifest que una exposició continuada a Hg(II) i MeHg genera una disrupció de la barrera intestinal.

Els assajos *in vitro* realitzats per a determinar l'eficàcia de les soques de BAL d'origen murí LE1 i LE2 com a estratègia de protecció s'han realitzat coexposant el model cel·lular combinat a Hg(II) o MeHg (1 mg/L) juntament amb les soques durant 7 dies. Les dades obtingudes han mostrat un efecte protector de totes dues soques, amb una reducció de la resposta inflamatòria, l'estrès i els efectes sobre les unions estretes i la producció de mucus. Així mateix, la presència dels bacteris restaura parcialment la permeabilitat i la capacitat de regeneració de les monocapes. Tenint en compte que en aquest estudi les BAL estan inactivades tèrmicament, aquesta protecció s'associa principalment a la seua capacitat de quelació del Hg, encara que no cal descartar que algun component estructural de la paret bacteriana pugui exercir un altre tipus d'efecte beneficiós.

Els assajos *in vivo* per a confirmar l'efecte protector de les BAL s'han realitzat en ratolins BALB/c exposats durant 2 mesos a MeHg (5 mg/L) a través de l'aigua de beguda. Els bacteris, en aquest cas viables, s'han administrat per sonda gàstrica diàriament. Les dades obtingudes en aquest assaig mostren que, encara que les dues soques redueixen per igual els continguts colònics de MeHg, la reducció dels efectes tòxics és molt més notable amb la soca LE1. S'observen reduccions dels continguts dels mediadors d'inflamació i estrès en el còlon, hi ha una recuperació de l'expressió de proteïnes constituents de les unions estretes i el mucus. Es restableixen els nivells luminals dels metabòlits de la microbiota i es restaura parcialment la permeabilitat intestinal. Els resultats mostren que a més del procés de quelació, la soca LE1 activa la ruta de senyalització Nrf2/Keap1/ARE i la producció de la citocina anti-inflamatòria IL10. Les dades obtingudes *in vitro* i *in vivo* apunten al fet que la soca LE1 podria ser una bona alternativa per a reduir la toxicitat intestinal del Hg; reducció que pot tindre també repercussions beneficioses a nivell sistèmic.